

Doporučení pro diagnostiku a léčbu nežádoucích účinků po terapii CD19 CAR-T lymfocyty u dospělých pacientů s lymfomou a akutní lymfoblastickou leukémií – konsenzus expertů certifikovaných center v ČR a SR pro rok 2025

Guidelines for the management of adverse events following CD19 CAR-T cell therapy in adult patients with lymphomas and acute lymphoblastic leukaemia – consensus of expert panel from certified centres in Czechia and Slovakia for 2025

Folber F.^{1,2}, Benkő F.¹, Čemusová B.³, Vydra J.³, Polgárová K.⁴, Trněný M.^{4,5}, Višek B.⁶, Horáček J. M.⁶, Šrámek J.⁷, Jindra P.⁷, Mihályová J.⁸, Kaščák M.⁸, Rusiňáková Z.⁹, Vranovský A.⁹, Čerňan M.¹⁰, Sztokowski T.¹⁰, Řivnáčová V.¹¹, Móciková H.¹¹, Sýkora J.¹², Guman T.¹², Belada D.^{5,6}, Doubek M.^{1,13}, Drgoňa Ľ.^{9,14}, Lesný P.^{2,5}

¹ Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

² Česká společnost pro genovou a buněčnou terapii ČLS JEP (ČSGBT)

³ Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁴ I. interní klinika – klinika hematologie, 1. LF UK a VFN v Praze

⁵ Kooperativní lymfomová skupina (KLS)

⁶ IV. interní hematologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

⁷ Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

⁸ Klinika hematooonkologie, LF OU a FN Ostrava

⁹ Klinika onkohematologie, Národní onkologický ústav a LF Univerzity Komenského, Bratislava, Slovensko

¹⁰ Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc

¹¹ Hematologická klinika, 3. LF UK a FN KV Praha

¹² Klinika hematologie a onkohematologie, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice, Slovensko

¹³ Česká leukemická skupina – pro život (CELL)

¹⁴ Lymfomová skupina Slovenska (LySk)

SOUHRN: Autologní T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T) jsou nyní již běžnou součástí léčby hematologických malignit, zejména vybraných nonhodgkinských B-lymfomů a akutní B lymfoblastické leukémie. Panel expertů ze všech českých a slovenských certifikovaných center připravil tato doporučení pro klasifikaci, profylaxi a léčbu obvyklých komplikací u dospělých pacientů – syndromu z uvolnění cytokinů, syndromu neurotoxicity a hematologické toxicity, infekčních komplikací i dalších méně častých, ale typických nežádoucích účinků. Doporučené postupy jsou uzpůsobené lokálním poměrům, možnostem a zvyklostem. V závěru jsou shrnuty ve stručných tabulkách, vhodných pro každodenní praxi.

KLÍČOVÁ SLOVA: CAR-T lymfocyty – lymfomy – akutní lymfoblastická leukémie – nežádoucí účinky – doporučený postup

SUMMARY: Autologous chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T cells) have become a standard of care for hematological malignancies, particularly non-Hodgkin B-cell lymphomas and acute B-lymphoblastic leukemia. An expert panel from all certified centres in Czechia and Slovakia presents these guidelines for the grading, prophylaxis and treatment of common adverse events in adult patients. These include cytokine release syndrome, neurotoxicity syndrome, haematological toxicity, infections, and other less frequent but specific toxicities. These guidelines are adapted to the local state-of-the-art and are supplemented with concise summary tables designed for use in daily clinical practice.

KEY WORDS: CAR-T cells – lymphoma – acute lymphoblastic leukaemia – adverse events – guideline

ÚVOD

Autologní T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T) se staly již běžnou součástí moderní léčby některých hematologických malignit [1,2]. Vzhledem ke specifickému spektru nežádoucích účinků jsme se rozhodli publikovat tato konsenzuální česko-slovenská doporučení pro jejich prevenci, diagnostiku a léčbu.

Níže uvedená doporučení se týkají přípravků axikabtagen ciloleucel (axi-cel), brexukabtagen autoleucel (brexu-cel) a tisagenlecleucel (tisa-cel) ve všech registrovaných indikacích u dospělých pacientů. Pravděpodobně je bude možné aplikovat i u přípravku lisokabtagen maraleucel (liso-cel), přestože naše zkušenosti s ním jsou zatím omezené. Ohledně preparátů pro mnohočetný myelom (idekabtagen vikleucel, ciltakabtagen autoleucel) zatím žádná doporučení nedáváme a doporučujeme respektovat publikované mezinárodní postupy [3].

Jednotlivá níže uvedená doporučení jsou doplněna o sílu a úroveň důkazů, byť většina z nich se opírá pouze o konsenzus expertů.

Třída doporučení:

- I: jednoznačně doporučeno; v textu uvedeno slovy „je doporučeno“ nebo „doporučujeme“
- IIa: nejednoznačné doporučení, ale spíše ano; v textu „mělo by se zvážit“ nebo „je vhodné zvážit“
- IIb: nejednoznačné názory nebo důkazy; v textu „může se zvážit“ nebo „je možno zvážit“
- III: jednoznačně nedoporučeno, nebo dokonce škodlivé; v textu „není doporučeno“ nebo „nedoporučujeme“

Úroveň důkazů:

- A: více randomizovaných studií nebo metaanalýz
- B: jedna randomizovaná nebo velké nerandomizované studie
- C: konsenzus expertů, malé studie, retrospektivní studie, registrová data

OBECNĚ

Doporučujeme vycházet z mezinárodních doporučených postupů [4,5]. (I/C)

Je vhodné zvážit uzpůsobení těchto doporučení lokální situaci. (IIa/C)

Je možno zvážit doporučení příslušných odborných společností [1,2]. (IIb/C)

Indikaci pacienta k léčbě CAR-T je vhodné zvážit s ohledem na očekávanou toxicitu. (IIa/C)

Nedoporučujeme rozhodovat o výběru preparátu pouze podle předpokládaného profilu toxicity. (III/C)

Doporučujeme vypracovat přehledná lokální doporučení pro nejčastější situace. (I/C)

Je vhodné zvážit zajištění specialisty k telefonické konzultaci nežádoucích účinků mimo běžnou pracovní dobu. (IIa/C)

Doporučujeme připravit lokální postupy pro indikaci monitorace vitálních funkcí či přesunu na jednotku intenzivní péče (JIP) nebo anesteziologicko-resuscitační oddělení (ARO). (I/C)

SYNDROM Z UVOLNĚNÍ CYTOKINŮ (CRS)

Doporučujeme používat klasifikaci dle Americké společnosti pro transplantace a buněčnou terapii (ASTCT) 2019 [3]. (I/C)

Doporučujeme sledovat projevy CRS minimálně 4× denně. (I/C)

U rizikových pacientů je možno zvážit profylaxi CRS pomocí dexametazonu (10 mg à 24 h den 0–2). (IIb/C)

Pokud bude dostatek literárních údajů, je možno zvážit profylaxi CRS pomocí siltuximabu. (IIb/C)

K profylaxi CRS nedoporučujeme používat tocilizumab. (III/C)

Podporu katecholaminy doporučujeme zahájit při nedostatečném efektu 1000 ml intravenózní hydratace. (I/C)

Dávkování katecholaminů doporučujeme titrovat k udržení středního arteriálního tlaku (MAP) $\geq$ 65 mm Hg. (I/C)

Nedoporučujeme intenzivní hydrataci (> 1 000 ml) bez použití katecholaminů. (III/C)

Nedoporučujeme řídit léčbu CRS podle hladiny interleukinu 6 (IL-6). (III/C)

Spolu se zahájením tocilizumabu a dexametazonu doporučujeme podávat empirickou antibiotickou (ATB) léčbu. (I/C)

V dávkování tocilizumabu doporučujeme řídit se podle souhrnu údajů o přípravku (SPC, 8 mg/kg, max. 800 mg), s vhodným zaokrouhlením nahoru podle aktuálně dostupných přípravků. (I/C)

Doporučujeme mít k okamžité dispozici 4 dávky tocilizumabu pro každého pacienta. (I/C)

Je vhodné zvážit zajištění dostatečného počtu dávek relevantní léčby pro 2. linii. (IIa/C)

Při zhoršení toxicity doporučujeme začlenění dle příslušného stupně, s přihlédnutím k odstupu od poslední dávky tocilizumabu. (I/C)

CRS stupně 1

Při dobře tolerovaných febriliích je vhodné zvážit podávání pouze symptomatické léčby. (IIa/C)

Při špatně tolerovaných febriliích trvajících 24 a více hodin je vhodné zvážit podání jedné dávky tocilizumabu a jedné dávky dexametazonu (10 mg). (IIa/C)

Nedoporučujeme podávat tocilizumab pouze na základě délky trvání febrilií. (III/C)

Nedoporučujeme podávat více než jednu dávku tocilizumabu. (III/C)

CRS stupně 2 a 3

Doporučujeme ihned podat jednu dávku tocilizumabu a zahájit dexametazon v dávce 10 mg à 6 h. (I/C)

Při trvání 12 h doporučujeme podat druhou dávku tocilizumabu. (I/C)

Při trvání 12 h doporučujeme navýšit dávku anakinra (pokud je zavedena) na 100 mg à 6 h. (I/C)

Při trvání stupně 3 po dobu 12 h doporučujeme navýšit dávku dexametazonu na 20 mg à 6 h. (I/C)

Při trvání stupně 2 po dobu 12 h je možno zvážit navýšení dávky dexametazonu na 20 mg à 6 h. (IIb/C)

Při trvání 24 h je vhodné zvážit zahájení anakinra v dávce 100 mg à 6 h. (IIa/C)

Při trvání 24 h je vhodné zvážit navýšení dávky dexametazonu na 20 mg à 6 h. (IIa/C)

Při trvání 24 h je možno zvážit podání třetí dávky tocilizumabu. (IIb/C)

Nedoporučujeme podávat více než tři dávky tocilizumabu. (III/C)

Po poklesu na stupeň 1 doporučujeme vysadit dexametazon za 48 h. (I/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 je vhodné zvážit detrakci dexametazonu (stejná dávka à 12 h). (IIa/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 doporučujeme ponechat anakinra v navýšené dávce. (I/C)

Po poklesu na stupeň 0 je vhodné zvážet rychlé vysazení dexametazonu (za 24 h). (IIa/C)

Po poklesu na stupeň 0 je možno zvážet snížení anakinra na 100 mg à 24 h. (IIb/C)

CRS stupně 4

Doporučujeme ihned podat jednu dávku tocilizumabu a zahájit dexametazon v dávce 20 mg à 6 h. (I/C)

Doporučujeme ihned zahájit nebo navýšit anakinra na 100 mg à 6 h. (I/C)

Při trvání 12 h doporučujeme podat druhou dávku tocilizumabu. (I/C)

Při trvání 12 h doporučujeme zahájit metylprednisolon v dávce 500 mg à 12 h. (I/C)

Při nedostatečném efektu dvou dávek tocilizumabu je vhodné zvážet zahájení léčby CRS druhé linie. (IIa/C)

Při trvání 24 h doporučujeme podat třetí dávku tocilizumabu. (I/C)

Při nedostatečném efektu tří dávek tocilizumabu doporučujeme zahájit léčbu CRS druhé linie. (I/C)

Je možno zvážet nepodání čtvrté dávky tocilizumabu. (IIb/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 doporučujeme detrakci dexametazonu (20 mg à 6 h ponechat 3 dny, dále 10 mg à 6 h na 3 dny, poté 10 mg à 12 h na 2 dny) nebo metylprednisolonu (500 mg à 12 h ponechat 3 dny, dále 250–125–60 mg à 12 h snižovat každé 2 dny). (I/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 doporučujeme ponechat anakinra v navýšené dávce. (I/C)

Druhá linie léčby CRS [6]

Doporučujeme podávat anakinra v dávce 100–200 mg à 6 h. (I/C)

Je vhodné zvážet podání siltuximabu v dávce 11 mg/kg, pokud je k dispozici. (IIa/C)

Je možno zvážet podání ruxolitinu, dasatinibu, cyklofosfamidu nebo anti-T lymfocytárního globulinu (ATG). (IIb/C)

Recidiva CRS

Doporučujeme zaléčit recidivu stejně jako první epizodu. (I/C)

Doporučujeme vyloučit jiné možné příčiny stavu. (I/C)

Je vhodné zvážet nepřekročení celkově více než čtyř dávek tocilizumabu. (IIa/C)

Lokální CRS

Doporučujeme podat jednu dávku dexametazonu (10 mg). (I/C)

CRS SPOJENÝ SE SYNDROMEM AKTIVOVANÝCH MAKROFÁGŮ (CRS/MAS)

Doporučujeme používat klasifikaci dle EBMT/JACIE/EHA 2022 [5]. (I/C)

V diferenciální diagnostice je vhodné zvážet jako nejpřínosnější faktor přítomnost refrakterní cytopenie, hypofibrinogenemie a dynamiku ferritinu. (IIa/C)

V první linii doporučujeme podávat dexametazon (10–20 mg à 6 h) a anakinra (100 mg à 6 h). (I/C)

Ve druhé linii doporučujeme podávat metylprednisolon (500 mg à 12 h) a anakinra (200 mg à 6 h). (I/C)

Ve třetí linii je vhodné zvážet podání etoposidu (75 mg/m² den 1 + 4 ± 7). (IIa/C)

Při neurologické symptomatologii je možno zvážet intratekální aplikaci cytosinarabinosidu (AraC, 40 mg), metotrexátu (MTX, 10–15 mg) a dexametazonu (4 mg). (IIb/C)

SYNDROM PODOBNÝ HEMOFAGOCYTÁRNÍ LYMFHISTIOCYTÓZE (IEC-HS)

Doporučujeme používat klasifikaci dle IEC-HS 2023 [7]. (I/C)

V diferenciální diagnostice je vhodné zvážet jako nejpřínosnější faktor přítom-

nost refrakterní cytopenie, hypofibrinogenemie a dynamiku ferritinu. (IIa/C)

V první linii doporučujeme podávat anakinra (100 mg à 6 h). (I/C)

V první linii je vhodné zvážet podání anakinra (100 mg à 6 h) a dexametazonu (10 mg à 6 h). (IIa/C)

Změnu na druhou linii léčby je vhodné zvážet při nedostatečné odpovědi na léčbu první linie trvající 1 týden nebo při progresi stavu. (IIa/C)

Ve druhé linii doporučujeme podávat anakinra (100 mg à 6 h) a dexametazon (10 mg à 6 h). (I/C)

Ve druhé linii je vhodné zvážet podání anakinra (100 mg à 6 h), dexametazonu (10 mg à 6 h) a ruxolitinu (10 mg à 12 h). (IIa/C)

Ve druhé linii je možno zvážet podání anakinra (100 mg à 6 h), dexametazonu (10 mg à 6 h) a ruxolitinu (20 mg à 12 h). (IIb/C)

Změnu na třetí linii léčby je vhodné zvážet při nedostatečné odpovědi na léčbu druhé linie trvající 4 týdny nebo při progresi stavu. (IIa/C)

Ve třetí linii doporučujeme podávat anakinra (200 mg à 6 h), dexametazon (10 mg à 6 h) a ruxolitinu (10–20 mg à 12 h). (I/C)

Ve třetí linii je možno zvážet podání etoposidu (50–100 mg/m² à 1 týden). (IIb/C)

V případě závažných stavů ohrožujících život je možno zvážet podání emapalumu (pokud je k dispozici), obzvláště při prokázaném zvýšení interferonu gama (IFN γ). (IIb/C)

SYNDROM NEUROTOXICITY (ICANS)

Doporučujeme používat klasifikaci dle ASTCT 2019 [4]. (I/C)

Doporučujeme sledovat projevy ICANS minimálně 2× denně. (I/C)

Je vhodné zvážet i sledování jiných projevů encefalopatie. (IIa/C)

V případě CAR-T produktů se zvýšeným rizikem ICANS (axi-cel, brexu-cel) doporučujeme profylaxi ICANS pomocí anakinra (100 mg à 24 h ode dne 0). Doporučená délka profylaxe je alespoň

10 dní (bez výskytu toxicity) nebo déle (do úplného odeznění CRS/ICANS) [8]. (I/C)

K profylaxi epileptických projevů je možno zvážít levetiracetam (750 mg à 12 h) ode dne 0 (předtím postupně navyšovat à 2 dny) do dne 30 (poté postupně vysazovat à 2 dny). (IIb/C)

K profylaxi ICANS nedoporučujeme používat dexametazon, tocilizumab nebo siltuximab. (III/C)

Je možno zvážít provedení odhadu rizika vzniku ICANS podle hladiny IL-6 a expanze CAR-T. (IIb/C)

K vyloučení epileptické aktivity u ICANS stupně 2 a více doporučujeme provést elektroencefalogram (EEG). (I/C)

U ICANS stupně 2 a více doporučujeme úpravu dávky levetiracetamu podle hladiny. (I/C)

K vyloučení krvácení doporučujeme provést výpočetní tomografii (CT) mozku. (I/C)

Nedoporučujeme rutinní provádění magnetické rezonance (MR) mozku a lumbální punkce (LP) u všech pacientů s ICANS. (III/C)

Doporučujeme mít k okamžité dispozici základní antiepileptikum (diazepam). (I/C)

Je vhodné zvážít dostupnost dostatečného počtu dávek zvažované léčby druhé linie. (IIa/C)

Při zhoršení toxicity doporučujeme začít s léčbou dle příslušného stupně. (I/C)

V rámci podpůrných opatření doporučujeme korekci iontových dysbalancí (I/C) a zvážení substituce thiaminu. (IIa/C)

ICANS stupně 1

Je vhodné zvážít podání dvou dávek dexametazonu (10 mg à 12 h). (IIa/C)

Je vhodné zvážít častější sledování projevů ICANS. (IIa/C)

Při trvání 24 h doporučujeme navýšit anakinra na 100 mg à 6 h. (I/C)

Po poklesu na stupeň 0 doporučujeme ponechat anakinra v navýšené dávce, minimálně do dne 10 nebo do propuštění. (I/C)

ICANS stupně 2 a 3

Doporučujeme ihned zahájit dexametazon v dávce 10 mg à 6 h. (I/C)

Doporučujeme ihned navýšit anakinra na 100 mg à 6 h. (I/C)

Při trvání 48 h je vhodné zvážít vyloučení jiných možných příčin stavu. (IIa/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 doporučujeme vysadit dexametazon za 48 h. (I/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 je vhodné zvážít detrakci dexametazonu (stejná dávka à 12 h). (IIa/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 doporučujeme ponechat anakinra v navýšené dávce, minimálně do dne 14 nebo propuštění. (I/C)

ICANS stupně 4

Doporučujeme ihned zahájit metylprednisolon v dávce 500 mg à 12 h. (I/C)

Doporučujeme ihned navýšit anakinra na 100 mg à 6 h. (I/C)

Doporučujeme provést CT mozku k vyloučení krvácení nebo otoku. (I/C)

Doporučujeme intenzivní péči, monitoraci a prevenci aspirace. (I/C)

Je vhodné zvážít intubaci a umělou plicní ventilaci u pacientů s prohlubující se poruchou vědomí nereagující na terapii. (IIa/C)

Při trvání 24 h je vhodné zvážít vyloučení jiných možných příčin stavu. (IIa/C)

Při trvání 48 h je vhodné zvážít zahájení léčby ICANS druhé linie. (IIa/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 doporučujeme detrakci metylprednisolonu (500 mg à 12 h ponechat 3 dny, dále 250–125–60 mg à 12 h snižovat každé 2 dny). (I/C)

Po poklesu na stupeň 0–1 doporučujeme ponechat anakinra v navýšené dávce. (I/C)

Druhá linie léčby ICANS [6,9]

Doporučujeme podávat anakinra v dávce 200 mg à 6 h. (I/C)

Je vhodné zvážít podávání siltuximabu, pokud je k dispozici. (IIa/C)

Dále je možno zvážít podání ruxolitinibu, dasatinibu, cyklofosfamidu, etoposidu nebo ATG. (IIb/C)

Je možno zvážít intratekální aplikaci AraC (40–100 mg), MTX (12–15 mg) a dexametazonu (4 mg). (IIb/C)

Nedoporučujeme používat tocilizumab k léčbě ICANS. (III/C)

Recidiva ICANS

Doporučujeme zaléčit recidivu stejně jako první epizodu. (I/C)

Je vhodné zvážít vyloučení jiných možných příčin stavu. (IIa/C)

HEMATOLOGICKÁ TOXICITA (ICAH T)

Doporučujeme používat klasifikaci dle ICAHT 2023 [10]. (I/C)

Doporučujeme provést odhad rizika podle skóre CAR-HEMATOTOX nebo ALL-HEMATOTOX [10,11]. (I/C)

Časná ICAHT

U skóre 2 a více (4 a více u ALL) doporučujeme podávat granulocytární růstový faktor (G-CSF) v dávce 5 µg/kg/den při absolutním počtu neutrofilů (ANC) < 1,0×10⁹/l. (I/C)

U skóre 0–1 je vhodné zvážít podávání G-CSF v dávce 5 µg/kg/den při ANC < 1,0×10⁹/l. (IIa/C)

Při prokázané infekci doporučujeme podávat G-CSF v dávce 5 µg/kg/den při ANC < 1,0×10⁹/l. (I/C)

Nedoporučujeme odkládat podání G-CSF do odeznění CRS nebo ICANS. (III/C)

Nedoporučujeme podávat G-CSF při rozvinutém CRS/MAS nebo IEC-HS. (III/C)

Nedoporučujeme odkládat propuštění pouze z důvodu neutropenie. (III/C)

Pozdní ICAHT

U všech pacientů doporučujeme podávat G-CSF v dávce 5 µg/kg/den při ANC < 1,0×10⁹/l. (I/C)

Je vhodné zvážít intermitentní podávání G-CSF dle vývoje ANC. (IIa/C)

Je možno zvážít podávání dlouhodobě působících G-CSF. (IIb/C)

Při nedostatečném efektu G-CSF doporučujeme provést vyšetření kostní dřeně (KD). (I/C)

Tab. 1. Doporučení klasifikace, profylaxe a léčby CRS. Upraveno podle [4–6,8].

CRS	stupeň 1	stupeň 2	stupeň 3	stupeň 4
febrilie	ano	ano	ano	ano
hypotenze	ne	hydratace	noradrenalin	kombinace
hypoxie	ne	O ₂ brýle	maska, HFNO	NIV, UPV
profylaxe				
anakinra [?]	100 mg à 24 h	100 mg à 24 h	100 mg à 24 h	100 mg à 24 h
iniciální léčba				
	individuálně	ihned	ihned	ihned
tocilizumab	1x [?]	1x	1x	1x
kortikoidy	dexa 1x 10 mg [?]	dexa 10 mg à 6 h	dexa 10 mg à 6 h	dexa 20 mg à 6 h
anakinra	beze změny	beze změny	beze změny	beze změny
monitorace*	ne	oddělení	JIP	ARO
trvání 12 h				
tocilizumab	ne	1x	1x	1x
kortikoidy	ne	dexa 20 mg à 6 h [?]	dexa 20 mg à 6 h	SoMe 500 mg à 12 h
anakinra	beze změny	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h
trvání 24 h				
tocilizumab	ne	1x [?]	1x	1x
kortikoidy	ne	dexa 20 mg à 6 h	dexa 20 mg à 6 h	SoMe 500 mg à 12 h
anakinra	beze změny	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h
zlepšení				
kortikoidy ex	–	za 24 h	za 48–72 h	za 3–6 d
anakinra	beze změny	100 mg à 24 h [?]	beze změny	beze změny

* možnost lokální úpravy; [?] možnost ke zvážení

ARO – anesteziologicko-resuscitační oddělení; CRS – syndrom z uvolnění cytokinů; d – den; dexa – dexametazon; h – hodina; HFNO – vysokoprůtoková oxygenoterapie; JIP – jednotka intenzivní péče; NIV – neinvazivní ventilace; SoMe – metylprednisolon; UPV – umělá plicní ventilace

Při každé kontrole doporučujeme vyšetřit cytomegalovirus (CMV) pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR), avšak ne častěji než 1x týdně. (I/C)

Je vhodné zvážit vyloučení dalších možných příčin stavu (např. IEC-HS, infekce, medikace, deficit vitaminů). (IIa/C)

Další linie léčby ICAHT

Při přetrvávání ANC < 0,5×10⁹/l v měsíci +3 doporučujeme po vyloučení jiných příčin podat podporu autologních periferních krvetvorných kmenových buněk (autoPBSC), pokud je k dispozici. (I/C)

Při přetrvávání hladiny trombocytů (plt) < 20×10⁹/l v měsíci +1 doporučujeme po vyloučení jiných příčin zahájit

eltrombopag (iniciální dávka 50 mg/den, maximální 150 mg/den). (I/C)

Při přetrvávání ANC < 0,5×10⁹/l v měsíci +3 je vhodné po vyloučení jiných příčin zvážit podání eltrombopagu (iniciální dávka 50 mg/den, maximální 150 mg/den). (IIa/C)

Při refrakterní cytopenii je vhodné po vyloučení jiných příčin zvážit podání intravenózních imunoglobulinů (IVIg) v imunosupresivní dávce (2 g/kg rozděleně ve 2–5 denních dávkách). (IIa/C)

Při dlouhodobé refrakterní cytopenii je možno zvážit provedení alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (HSCT). (IIb/C)

INFEKCE

Doporučujeme používat doporučení ICAHT 2023 [10]. (I/C)

Doporučujeme provést odhad rizika podle skóre CAR-HEMATOTOX nebo ALL-HEMATOTOX [10,11]. (I/C)

Doporučujeme uzpůsobit profylaxi a léčbu epidemiologické situaci a lokálním zvyklostem. (I/C)

Profylaxe

U všech pacientů doporučujeme podávat profylaxi pneumocystové pneumonie minimálně 12 měsíců, případně déle až do vzestupu CD4+ T-lymfocytů nad 200/μl. (I/C)

U všech pacientů doporučujeme podávat aciklovir (800 mg à 12 h) nebo valaciklovir (500 mg à 12 h) minimálně 12 měsíců, případně déle až do vzestupu CD4+ T-lymfocytů nad 200/μl. (I/C)

U skóre 2 a více doporučujeme podávat posakonazol při ANC < 1,0×10⁹/l. (I/C)

Tab. 2. Doporučení klasifikace, profylaxe a léčby ICANS. Upraveno podle [4–6,8,9].

ICANS	stupeň 1	stupeň 2	stupeň 3	stupeň 4
ICE	7–9	3–6	0–2	nelze
vědomí	plné	somnolence	sopor	koma
křeče	ne	ne	1×	opakovaně
otok mozku	ne	ne	lokální	difuzní
paréza	ne	ne	ne	ano
profylaxe				
anakinra	100 mg à 24 h	100 mg à 24 h	100 mg à 24 h	100 mg à 24 h
iniciální léčba				
ihned	ihned	ihned	ihned	ihned
tocilizumab	ne	ne	ne	ne
kortikoidy	2× dexta 10 mg [?]	dexta 10 mg à 6 h	dexta 10 mg à 6 h	SoMe 500 mg à 12 h
anakinra	beze změny	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h
monitorace*	ne	oddělení	JIP	ARO
trvání 24 h				
tocilizumab	ne	ne	ne	ne
kortikoidy	ne	dexta 10 mg à 6 h	dexta 10 mg à 6 h	SoMe 500 mg à 12 h
anakinra	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h	100 mg à 6 h
zlepšení				
kortikoidy ex		za 48 h	za 48–72 h	za 3–6 d
anakinra	beze změny	beze změny	beze změny	beze změny

*možnost lokální úpravy; [?] možnost ke zvážení

ARO – anesteziologicko-resuscitační oddělení; d – den; dexta – dexametazon; h – hodina; ICANS – syndrom neurotoxicity; ICE – skóre encefalopatie; JIP – jednotka intenzivní péče; SoMe – metylprednisolon

U imunokompromitovaných nemocných (např. po předchozí alogenní transplantaci, při protražované kortikoterapii) je vhodné zvážit podávání posakonazolu nebo vorikonazolu při ANC < 1,0×10⁹/l. (IIa/C)

U nerizikových nemocných je vhodné zvážit podávání flukonazolu (200 mg à 12 h) při ANC < 1,0×10⁹/l nebo při kortikoterapii. (IIa/C)

U skóre 2 a více je možno zvážit použití ATB profylaxe při ANC < 0,5×10⁹/l. (IIb/C)

U skóre 0–1 nedoporučujeme používat ATB profylaxi. (III/C)

V období respiračních viróz doporučujeme substituci normálních imunoglobulinů třídy G (IgG) při hladině IgG < 4 g/l. (I/C)

Při recidivujících infekcích doporučujeme substituci IgG při hladině IgG < 4 g/l. (I/C)

U pacientů bez anamnézy recidivujících infekcí je vhodné zvážit sub-

stituci IgG při hladině IgG < 3 g/l. (IIa/C)

Při každé ambulantní kontrole doporučujeme vyšetřit CMV pomocí PCR (ne častěji než 1× týdně). (I/C)

Při každé ambulantní kontrole je možno zvážit vyšetření viru Epstein-Barr (EBV) pomocí PCR (ne častěji než 1× týdně). (IIb/C)

Léčba

Doporučujeme respektovat lokální doporučení pro léčbu infekcí a febrilní neutropenie. (I/C)

Spolu se zahájením tocilizumabu a dexametazonu doporučujeme podávat empirickou ATB léčbu. (I/C)

Při aktuálně probíhající infekci doporučujeme substituci IgG při hladině IgG < 5 g/l. (I/C)

Reaktivaci CMV doporučujeme léčit podle stejného postupu jako po alogenní HSCT. (I/C)

Vakcinace

Doporučujeme používat mezinárodní doporučení pro vakcinaci po CAR-T [12]. (I/C)

Je vhodné zvážit uzpůsobení lokálním doporučením a praxi. (IIa/C)

U všech pacientů doporučujeme vakcinaci proti chřipce a koronaviru (SARS-CoV-2) před sezónou respiračních viróz. (I/C)

Zahájení vakcinace je vhodné zvážit v měsíci +6 a minimálně 2 měsíce po poslední substituci IgG. (IIa/C)

Nedoporučujeme podávat živé a atenuované vakcíny minimálně 1 rok po CAR-T. (III/C)

JINÉ

Cévní vstupy

Doporučujeme zavést minimálně dvoucestný centrální žilní vstup ještě před podáním CAR-T. (I/C)

V případě dlouhodobě zavedeného žilního vstupu je vhodné zvá-

žit jeho výměnu před podáním CAR-T. (IIa/C)

Před propuštěním je vhodné zvážit další potřebu žilního vstupu. (IIa/C)

Tromboembolická nemoc (TEN)

U všech pacientů během hospitalizace doporučujeme profylaxi TEN. (I/C)

Při trombocytopenii doporučujeme úpravu dávky profylaxe TEN. (I/C)

Transfuze

Doporučujeme podávat ozářené transfuzní přípravky 2 týdny před podáním CAR-T a minimálně 3 měsíce poté. (I/C)

Kardiologie

Doporučujeme používat doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) 2022 [13]. (I/C)

U všech pacientů doporučujeme vyšetřit elektrokardiogram (EKG), troponin T (TnT) a N-terminální fragment prohormonu natriuretického peptidu B (NT-proBNP) před zahájením lymfodeplece. (I/C)

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním doporučujeme echokardiografické vyšetření před zahájením lymfodeplece. (I/C)

U všech pacientů je vhodné zvážit provedení echokardiografického vyšetření před zahájením lymfodeplece. (IIa/C)

Při výskytu CRS stupně 2 a více doporučujeme echokardiografické vyšetření a odběr TnT a NT-proBNP. (I/C)

Pneumologie [14]

U všech pacientů doporučujeme vyšetření saturace periferní krve kyslíkem (SpO₂) na vzduchu před zahájením lymfodeplece. (I/C)

U pacientů s pleurálním výpotkem doporučujeme provedení rentgenu (RTG) plic před zahájením lymfodeplece. (I/C)

U pacientů s plicním onemocněním je vhodné zvážit provedení spirometrie s difuzí před zahájením lymfodeplece. (IIa/C)

Nutrice

Doporučujeme provádět nutriční screening dle lokálních zvyklostí. (I/C)

Tab. 3. Doporučení klasifikace, profylaxe a léčby ICAHT. Upraveno podle [10].

ICAHT CAR/ALL- HEMATOTOX	časná (den 0–30)		pozdní (po dni 30)	
	NHL: 0–1 ALL: 0–3	NHL: 2 a více ALL: 4 a více	NHL: 0–1 ALL: 0–3	NHL: 2 a více ALL: 4 a více
profylaxe (ANC ≥ 1,0)				
G-CSF	ne	ne	ne	ne
ATB profylaxe*	ne	ne	ne	ne
ATM profylaxe	ne	ne	ne	ne
léčba (ANC < 1,0)				
G-CSF	ano [?]	ano	ano	ano
ATB profylaxe*	ne	ano	ne	ne
ATM profylaxe*	flukonazol [?]	posakonazol	flukonazol [?]	posakonazol

* možnost lokální úpravy; [?] možnost ke zvážení
ALL – akutní lymfoblastická leukémie; ANC – absolutní počet neutrofilů v periferní krvi; ATB – antibiotika; ATM – antimykotika; CAR-HEMATOTOX – skóre hematologické toxicity; G-CSF – granulocytární růstový faktor; ICAHT – hematologická toxicita; NHL – ne Hodgkinské lymfomy

Při deficitu vitamínu D je vhodné zvážit jeho substituci. (IIa/C)

ZÁVĚR

Tyto doporučené postupy pro klasifikaci, profylaxi a léčbu obvyklých a typických komplikací CAR-T terapie byly vypracovány na základě konsenzu expertů ze všech certifikovaných českých a slovenských center podle současných nejlepších znalostí, dosavadních zkušeností a lokálních možností. V běžné praxi lze použít také stručné přehledné shrnutí v tabulkách 1–3.

Literatura

- Pytlík R, Folber F. Doporučení pro léčbu CAR-T lymfocytů u pacientů s ne Hodgkinskými lymfomy. In: Belada D, Trněný M (eds): Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy, XV. vydání. Kooperativní lymfomová skupina, 2025.
- Folber F, Pytlík R, Polgárová K, et al. Buněčná terapie – T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T). In: Doubek M (ed): Červená kniha – Léčebné postupy v hematologii. Česká hematologická společnost ČLS JEP, 2023.
- Lin Y, Qiu L, Usmani S, et al. Consensus guidelines and recommendations for the management and response assessment of chimeric antigen receptor T-cell therapy in clinical practice for relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the International myeloma working group Immunotherapy committee. Lancet Oncol. 2024;25(8):e374–e387.

4. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625–638.

5. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European society for blood and marrow transplantation (EBMT) and the Joint accreditation committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European haematology association (EHA). Ann Oncol. 2022;33(3):259–275.

6. Jain MD, Smith M, Shah NN. How I treat refractory CRS and ICANS after CAR T-cell therapy. Blood. 2023;141(20):2430–2442.

7. Hines MR, Knight TE, McNerney KO, et al. Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome. Transplant Cell Ther. 2023;29(7):438.e1–438.e16.

8. Park JH, Nath K, Devlin SM, et al. CD19 CAR T-cell therapy and prophylactic anakinra in relapsed or refractory lymphoma: phase 2 trial interim results. Nat Med. 2023;29(7):1710–1717.

9. Santomaso BD, Gust J, Perna F. How I treat unique and difficult-to-manage cases of CAR T-cell therapy-associated neurotoxicity. Blood. 2023;141(20):2443–2451.

10. Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. Blood. 2023;142(10):865–877.

11. Nair MS, Silbert SK, Rejeski K, et al. Development of ALL-HEMATOTOX: predicting post-CAR T-cell hematotoxicity in B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2025;145(11):1136–1148.

12. Reynolds G, Hall VG, Teh BW. Vaccine schedule recommendations and updates for patients with hematologic malignancy post-hematopoietic cell transplant or CAR T-cell therapy. *Transpl Infect Dis.* 2023;25(Suppl 1): e14109.

13. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European hematology association (EHA), the European society for therapeutic radiology and oncology (ESTRO) and the International cardio-oncology society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41): 4229–4361.

14. Gutierrez C, Neilan T, Grover NS. How I approach optimization of patients at risk of cardiac and pulmonary complications after CAR T-cell therapy. *Blood.* 2023;141(20):2452–2459.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

FF, BČ, KP, BV, JŠ, JM, ZR, MČ, VŘ, JS – příprava rukopisu

FB, JV, MT, JMH, PJ, MK, AV, TS, HM, TG – revize textu

DB, MD, LD, PL – závěrečná kontrola rukopisu

Při přípravě rukopisu nebyla použita umělá inteligence.

PROHLÁŠENÍ O KONFLIKTU ZÁJMŮ

FF, FB, BČ, KP, JŠ, JM a ZR obdrželi v souvislosti s tématem tohoto článku odměnu za přednáškovou činnost a cestovní grant od společnosti Kite Gilead. BV, MČ, VŘ a JS obdrželi v souvislosti se vznikem těchto doporučení cestovní grant od

společnosti Kite Gilead. Ostatní autoři prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nemají žádný relevantní konflikt zájmů.

Do redakce doručeno dne: 10. 10. 2025.

Přijato dne: 15. 10. 2025.

MUDr. František Folber, Ph.D.

Interní hematologická

a onkologická klinika

FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: folber.frantisek@fnbrno.cz